Aus der Medicinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor A. Schwenkenbecher

DIE SERUMBAKTERICIDIE BEI DIABETES MELLITUS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Gesamten Medicin der

Hohen Medicinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Armin Knolle, Marineoberassistenzarzt
aus Paderborn

Marburg 1935

Referent: Prof. Dr. Schwenkenbecher
Angenommen am 25. Januar 1935
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Einleitung: Verringerung der Widerstandskraft des Organismus gegen Infektionen bei Diabetes.

Thema: Die Serumbaktericidie bei Diabetes.

I. Bisherige einschlägige Arbeiten.

II. Eigene Arbeit.

1. Methodik
2. Klinisches Material
3. Die einzelnen Versuche
   a) die Baktericidie des Normalserums
   b) die Baktericidie eines Diabetikerserums verglichen mit der des Normalserums
   c) Vergleich zwischen der Serumbaktericidie bei leichten und schweren Graden von Diabetes mellitus
   d) Die Baktericidie von mit Traubenzucker versetztem Normalserum
4. Zusammenstellung der Versuchsergebnisse mit Diabetikerseren
5. Gedanken über die Ursachen der bei Diabetes mellitus veränderten Serumbaktericidie

Schluß: Kurze Zusammenfassung der bei der Arbeit gewonnenen Erkenntnisse.

Es ist eine Besonderheit der diabetischen Stoffwechselstörung, daß in dem von ihr befallenen Organismus die verschiedenartigsten Organe von pathologischen Prozessen befallen werden können und die Entwicklung von Begleitkrankheiten und Komplikationen sehr begünstigt ist. Ganz besonders gewisse Infektionskrankheiten treten bei Diabetikern häufiger auf und bringen größere Gefahren für die Kranken mit sich. Sei es, daß sie einen besonders rapiden Verlauf nehmen, wie die Lungentuberkulose, sei es, daß sie zu hartnäckigen örtlichen Prozessen oder gar zu septischen Folgezuständen führen, wie die Infektionen mit den gewöhnlichen Eitererregern. Es muß also der Diabetes eine Störung des Gleichgewichtes im Kampfe des Organismus gegen bakterielle Parasiten zur Folge haben, und es ergibt sich die Frage, worauf diese Gleichgewichtsstörung beruht. Da die Bakterien im diabetisch erkrankten Organismus leichter als im gesunden im Kampfe gegen die Abwehrkräfte die Oberhand gewinnen, kann es sich entweder um eine Schädigung dieser Abwehrkräfte oder um eine Verbesserung der Lebens- und Vermehrungsbedingungen der Bakterien oder um beides zugleich handeln. Eine Schädigung der Abwehrkräfte des Organismus könnte sein eine Hemmung der Bakteriophagie oder der Bildung von Abwehrstoffen (Baktericidinen und Antitoxinen) seitens der festen und beweglichen Zellen des reticulo-endothelialen Systems. Eine Verbesserung der Lebens- und Fortpflanzungsbedingungen der Bakterien könnte man sich als durch die Cardinalsymptome des Diabetes, die Hyperglykaemie des Blutes und der Gewebe sowie der Acidose, gegeben denken.

Auf Veranlassung von Herrn Professor Schwenkenbecher sollte nun versucht werden, durch eine Reihe von Arbeiten diesem Problem näher zu kommen, und er gab mir den Auftrag, zuerst die Frage, ob das Serum des Diabetikers in vitro ein anderes bakteriricides Vermögen besitzt als das des Stoffwechselgesunden, zu untersuchen.

I. Bisherige Arbeiten über das Thema

Daß das zellfreie Menschenserum vermöge seines Gehaltes an Baktericidinen in vitro Bakterien abzutöten imstande ist, ist bekannt. Ebenso besteht kein Zweifel, daß diese baktericide Wirksamkeit des Blutserums nicht ohne Weiteres auf die Verhältnisse in vivo übertragen werden kann, doch ist die Praeexistenz des baktericiden Komplementes und seine Wirksamkeit in vivo durch verschiedenartige Experimente sehr wahrscheinlich gemacht worden.

Über die Baktericidie des Serums diabetischer Tiere sind bereits einige Versuche angestellt worden. Leo injicierte weißen Mäusen Phloridzin und zerstörte damit ihre Immunität gegen Rotz, graue Mäuse machte er auf dieselbe Weise für Tuberkulose, Ratten für Milzbrand empfänglich. Preiß wies nach, daß durch Phloridzin diabetisch gemachte Meerschweinchen nach Inhalation von Tuberkelbazillen viel intensiver erkrankten als die Kontrolltiere. Diese Experimente haben nicht viel Beziehung zum vorliegenden Thema, denn einmal geht der Phloridzindiabetes nicht mit einer Steigerung des Blutzuckergehaltes einher, und dann sind sehr wahrscheinlich noch andere Giftwirkungen des Phloridzins, die nicht zur diabetischen Stoffwechselstörung gehören, als Ursache für die Herabsetzung der Serumbaktericidie anzusprechen.

Die in der Einleitung schon erwähnte Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen Acidose, Hyperglykaemie und erhöhter Empfänglichkeit für Infektionen veranlaßte Fermi und Salsano, Meerschweinchen und Mäusen Dextrose und Milchsäure subcutan zu applizieren und dann ihre Empfänglichkeit für Geflügeltuberkelbazillen zu prüfen, die sie gegenüber Kontrolltieren erhöht fanden. Ebenso verabreichte Bujwid Kaninchen Traubenzucker auf verschiedene Art und stellte fest, daß sie leichter als Kontrolltiere nach Staphylokokkenimpfung Eiterungen bekamen. Bei Kaninchen mit langdauernder Hyperglykaemie sah Horiuchi eine Verminderung der Widerstandskraft gegen bakterielle Schädigungen. In ausgedehnten Versuchen prüfte Pfannenstiel die normale Serumbaktericidie an Kaninchen und ihre Beeinflussung durch unspezifische Mittel gegenüber Typhusbazillen und erzielte nach Traubenzuckerinjektionen einen Abfall der Baktericidie. Insulinapplikationen ließen keine sicheren Schlüsse zu. In neuerer Zeit teilte H. C. Fetzer Untersuchungen

über die Beziehungen zwischen Kohlehydratstoffwechsel und experimenteller Staphylokokkeninfektion bei Kaninchen mit. Die Glykosetiere wiesen ein geringeres Absinken des Leberglykogengehaltes als die Kontrolltiere auf, die keine Traubenzuckerinjektionen erhalten hatten. Für die mit Glykose behandelten Tiere nimmt der Autor eine größere Glykogenreserve zur Zeit der Infektion an und führt die von ihm gefundene gesteigerte Widerstandsfähigkeit gegen die Staphylokokken hierauf zurück. Canalis und Morpurgo konnten durch totale und partielle Pankreasexstirpation an Tauben die Resistenz gegen Milzbrand aufheben.

Eine wesentlich nähere Beziehung zum vorliegenden Thema haben die Untersuchungen an pankrektomier-Hunden, weil der experimentell erzeugte Hundediabetes von allen Tierdiabetesformen dem menschlichen Diabetes am nächsten steht. Schon Bujwid betonte, daß Hunde, denen das Pankreas exstirpiert worden ist, leicht an Eiterungen erkranken, während solche bei normalen Hunden selten vorkommen. Nach den Untersuchungen von J. E. Sweet hatte die Entfernung des Pankreas bei Hunden ein deutliches Absinken des Gehalts des Blutes an haemolytischem Komplement, das allgemein mit dem bakteriolytischen indentifiziert wird, und somit der haemolytischen Fähigkeit für Kaninchen- und Meerschweinchen-Erythrocyten zur Folge. G. Bayer und O. Form berichteten über Versuche an pankrekomierten Hunden, aus denen ein Ansteigen des opsonischen Index und eine deutliche bis sehr starke Vermehrung des Komplementgehaltes im Blute nach Insulininjektionen resultierte.

Die bereits vorliegenden Untersuchungen über die Baktericidie des Menschenserums sind nicht sehr zahlreich. Löwenstein untersuchte sie bei drei Diabetikern und fand, daß sie gegen Anthrax herabgesetzt war. Trommsdorff bestritt dies, aber nur an Hand eines untersuchten Falles. E. Handmann setzte zu Normalserum Traubenzucker bis zu einem Prozentgehalt von 0,5 bis 1,0 % hinzu und prüfte seine Keimabtötungsfähigkeit gegen pyogene Staphylokokken. Aus diesen Versuchen glaubte er schließen zu können, daß Blut bei höherem Traubenzuckergehalt in vitro keinen besseren Nährboden für Staphylokokken abgebe als Blut mit normalem Blutzuckergehalt. Durch Zusatz von Traubenzucker zum Blut wurde die baktericide Kraft gegen Staphylokokken nicht abgeschwächt, solange die

Konzentration des Traubenzuckers nicht über die im diabetischen Organismus möglichen Werte hinausging. Eine Beeinträchtigung der Normalopsonine im Serum gegen Staphylokokken durch Zuckersusatz war nicht nachweisbar. Außer den schon erwähnten Autoren Löwenstein und Trommsdorff arbeiteten noch Da Costa und Beardsley mit Diabetikerserum. Ihre Ergebnisse waren mir nur im Referat zugänglich. An einer größeren Zahl von Diabetikerseren stellten sie fest, daß der an Streptokokken, Staphylokokken und Tuberkelbazillen geprüfte opsonische Index um ein bis zwei Drittel niedriger als der der Seren von Stoffwechselgesunden war. Die Herabsetzung des opsonischen Index war der Schwere des Diabetes und somit auch der Höhe der Glykosurie proportional. Beziehungen zwischen Hyperglykaemie und Veränderung des opsonischen Index wurden nicht erwähnt.

II. Eigene Arbeiten

1. Methodik

Bei der Schilderung meiner eigenen Arbeiten will ich mit einer Beschreibung der angewandten Versuchsmethodik beginnen. Ihr Prinzip war, unverdünntes Menschenserum von Gesunden und an Diabetes Erkrankten im Brutschrank eine bestimmte Zeit lang auf eine bestimmte Anzahl von Keimen einwirken zu lassen. Nach Ablauf der Brutzeit wurden dann die beimpften Seren zu Agarplatten verarbeitet und diese dann wieder für 24 Stunden in den Brutschrank gestellt. Jetzt konnte festgestellt werden, ob sich die Keime vermehrt hatten bzw. ob und in welchem Maße sie abgetötet worden waren. Je größer die baktericide Wirkung des Serums war, umso mehr Keime wurden abgetötet und umso weniger konnten auf der nachträglich gegossenen Agarplatte zur Entwicklung kommen. Um nun ermitteln zu können, wieviel Keime z. B. nach 1-, 3-, 5-, 10- und 24stündiger Serumeinwirkung noch nicht abgetötet worden waren, mußten in 5 Reagenzröhrchen gleiche Serummengen (0,5 ccm) mit gleicher Keimzahl beimpft werden. So war es möglich, zu jedem der oben angegebenen Zeitpunkte durch Verarbeitung der gleichmäßig beschickten Serumröhrchen zu Agarplatten die Anzahl der noch überlebenden Keime zu bestimmen. Als Testbakterien wurden im Hinblick auf das Septikaemieproblem beim Diabetes mellitus zuerst Colibazillen, Staphylokokken und

Streptokokken gewählt. Später wurden aus noch zu erwähnenden Gründen manche Versuche auf Colibazillen beschränkt. Für jeden Versuch wurde eine 24 stündige Bouillonkultur hergestellt. Säte ich aber von dieser Kultur die kleinste genau meßbare Menge (0,1 ccm) in die Serumröhrchen ein, so waren die eingesäten Keime stets unzählbar. Die baktericide Wirkung konnte also auf diese Weise bei allen drei Keimarten nicht geprüft werden. Hingegen trat die keimfeindliche Serumwirkung deutlich in Erscheinung, wenn die Zahl der eingesäten Keime sich um 1000 bewegte. Das erreichte ich dadurch, daß ich in Anlehnung an die W. Pfannenstiel'sche Versuchsmethodik 0,1 ccm der 24stündigen Bouillonkultur in Bouillon überimpfte und diese Subkultur nur eine Stunde in den Brutschrank stellte. Nahm ich von dieser mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1 : 10 000 verdünnten Kultur 0,1 ccm als Einsaat, so betrug die Keimzahl 500 bis 1500 und lag häufig nahe bei 1000.

Aus der nachfolgenden Tabelle I geht hervor, wie bei einer Einsaat von unzählbaren Keimen die Baktericidie nicht zu prüfen, bei einer Einsaat von etwa 1000 Keimen aber eine deutliche, bis zu 5 Stunden anhaltende baktericide Phase nachweisbar ist.

Tabelle I

Serum	Einsaat Colikeime	Keimzahl nach: 1 Std.	3 Std.	5 Std.	24 Std.
Diab. S.	unzählb.	unzählb.	unzählb.	unzählb.	unzählb.
Diab. S.	800	810	300	240	420000

Zur weiteren Erläuterung der angewandten Methodik will ich den Gang eines Versuchs, in dem z. B. die Serumbaktericidie einer jungen Normalperson mit der eines Diabetikers nach 1, 3, 5, 10 und 24 Stunden verglichen werden sollte, im einzelnen beschreiben.

1) wurden zur Kontrolle der Einsaat in zwei Reagenzröhrchen 0,1 ccm der verdünnten Coli-Subkultur und 1,0 ccm physiologische Kochsalzlösung vermischt, dann sofort zu Agarplatten verarbeitet und für 24 Stunden in den Brutschrank gestellt.

2) wurden

a) 5 Röhrchen mit je 0,5 ccm Normalserum,

b) 5 Röhrchen mit je 0,5 ccm Diabetikerserum gleichzeitig beschickt und sodann jedes Röhrchen mit 0,1 ccm der verdünnten Colisubkultur beimpft und in den Brutschrank gestellt.

Nach 1-, 3-, 5-, 10- und 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank wurde je ein Röhrchen der zwei verschiedenen Seren aus dem Brutschrank genommen und zu Platten verarbeitet. Dann folgte die 24stündige Bebrütung aller Platten und die Zählung der entwickelten Kolonien nach weiteren 24 Stunden.

Gleichzeitig mit dem Versuch gegen Colibazillen liefen bei einem großen Teil der geprüften Seren genau gleichartige Versuche gegen Staphylokokken und Streptokokken.

Um ferner eine Vergleichsmöglichkeit zwischen dem baktericiden aktiven Serum und dem mittels einhalbstündigen Erhitzens auf 57 Grad C. seiner baktericiden Fähigkeit beraubten inaktivierten Serum zu gewinnen, wurden noch

3) a) 5 Röhrchen mit je 0,5 ccm inaktiviertem Normalserum und

b) 5 Röhrchen mit je 0,5 ccm inaktiviertem Diabetikerserum in der gleichen Weise behandelt.

Gezählt wurden die Kolonien auf den Agarplatten bis zu 1000 mit bloßem Auge oder mit einer Lupe, bis etwa 10000 mit dem Zählapparat und darüber mit dem Miskroskop, dessen Gesichtsfeldgröße geeicht war. 30 Gesichtsfelder wurden ausgezählt und die Summe der in ihnen gefundenen Keime mit dem Quotienten

$$\frac{\text{Flächeninhalt der Petrischale}}{30 \cdot \text{Flächeninhalt des Gesichtsfeldes}}$$

multipliziert. Die Keimzahlen über 500000 wurden als unzählbar bezeichnet.

Bei den ersten mit dieser Methodik angestellten Versuchen fand sich regelmäßig ein unterschiedliches Verhalten zwischen der Serumbaktericidie des Diabetikers und des Stoffwechselgesunden, so daß sie für sämtliche dieser Arbeit zugrunde liegenden Versuche beibehalten wurde.

2. Klinisches Material

Die zu den einzelnen Versuchsreihen verwandten Seren stammten von gesunden Personen und Diabetikern aus dem 2. bis 7. Lebensjahrzehnt. Insgesamt verglich ich 26 Diabetikerseren mit 27 Seren von Stoffwechselgesunden. Von jenen waren 8 von leicht, 18 von schwer Zuckerkranken gewonnen. 4 leicht erkrankte Diabetiker waren zur Zeit der Blutentnahme völlig unbehandelt, 2 unzureichend behandelt und 2 diätetisch gut eingestellt. Unter den 18 Seren der zweiten Gruppe waren drei von Diabetikern, denen im tiefen unbehandelten Koma die Blutprobe zur Serumgewinnung abgenommen worden war. 6 Seren stammten von unbehandelten oder mit kleinen Insulindosen unzureichend behandelten Patienten. 4 weitere Diabetiker, deren Serum ich untersuchte, hatten längere Zeit unter einer kombinierten Diät-Insulinbehandlung gestanden, und ihre Stoffwechselstörung war leidlich kompensiert. Das Serum von dreien der letztgenannten Gruppe wurde zweimal während der klinischen Behandlung geprüft. Die übrigen 5 Seren schließlich gewann ich von Diabetikern, deren Stoffwechselgleichgewicht unter sachgemäßer Diät- und Insulinanwendung stabil geworden war.

3. Die einzelnen Versuche

a) Über die Baktericidie des Normalserums

Als erstes Beispiel für das Verhalten der Baktericidie eines Normalserums mag das des Normalserums in Taballe II dienen. Sie veranschaulicht über seine Wirkung gegen alle drei Keimarten Folgendes:

Nach einer anfänglichen geringgradigen Vermehrung der Colikeime bis zu 3 Stunden tritt bis zu 10 Stunden Serumeinwirkung eine deutliche baktericide Phase mit einer Abtötung von 77 % der eingesäten Keime ein. Nach 24 Stunden hingegen erfolgt hemmungsloses Wachstum der Keime, mithin ist eine völlige Erschöpfung der Baktericidie eingetreten. Etwas anders als gegen Colibazillen ist die Serumwirkung gegen Staphylokokken und Streptokokken. Diese beiden Kokkenarten verhielten sich indessen untereinander fast gleichartig. Es werden sofort bis zu drei Stunden 75 bzw. 53 % der eingesäten Keime abgetötet. Die Abtötung ist somit bei den Staphylokokken stärker als bei den Streptokokken. Ich will hier schon erwähnen, daß das Abtötungsvermögen des Normalserums gegen die Kokken

nicht immer so groß war wie bei dem Normalserum in Tabelle II. Früher, als bei dem Versuch mit Colibazillen, nämlich schon nach 6 Stunden, beginnt deutlich das Vermehrungsstadium. Die Vermehrung setzt bei den Staphylokokken zwar energischer ein, sie wird aber noch bis zu 10 Stunden in ihrem Fortschreiten gehemmt. Das Wachstum der Streptokokken dagegen ist bei 10 Stunden schon intensiver und hat nach 24 Stunden ein größeres Ausmaß erreicht.

Von den insgesamt untersuchten 27 Normalseren wirkten gegen Colibazillen 24 im wesentlichen in derselben Weise wie das Beispiel aus Tabelle II, bewiesen eine gute keimtötende Kraft. Bei 9 von ihnen war zuerst eine leichte Vermehrungsphase zu beobachten, die spätestens nach 3stündiger Einwirkung des Serums beendet war. Bei 14 von den Normalseren begann die Abtötung schon nach 1 Stunde. Das Optimum der Abtötung lag nicht immer bei 5—6 Stunden, wie es für zahlreiche Tierseren ermittelt ist, sondern unter 24 Seren einmal bei 3 Stunden, 13mal bei 5 Stunden, 3mal bei 10 Stunden und 7mal bei 24 Stunden. Der prozentuale Grad der Abtötung war sehr verschieden. Eine restlose Vernichtung der eingesäten Keime erfolgte bei nur 2 Seren, 12 Seren bewirkten eine Abtötung von etwa 90 bis 60 %, 6 Seren von ca. 55 bis 30 %, 4 Seren von 25 bis 10 % und schließlich von 9 bis 0 % bei drei Seren. 7 unter den gut baktericiden Seren stammten von Personen im 5. bis 7. Lebensjahrzehnt. Im Vergleich zu den Seren jüngerer Menschen ließen sich im Rahmen meiner Versuche wesentliche Unterschiede nicht nachweisen; 5 dieser von älteren Personen stammenden Seren töteten 90—50 % und 2 50—25 % der abgetöteten Keime ab. Ebensowenig wie die Stärke wurde auch die Dauer der baktericiden Phase der Seren älterer Leute von denen der jüngeren unterschiedlich gefunden. Die auffallend geringe Baktericidie dreier Seren (9 bis 0 % abgetötete Keime) ist auf die bei den ersten Versuchen weniger günstig getroffene Zahl der eingesäten Keime zurückzuführen. Sie betrug bei zweien der drei Seren 80 000 bis 100 000. Bei dieser großen Zahl von Anfang an vorhandener Keime konnte die keimfeindliche Wirkung des Serums nur in einer Verhinderung der Keimvermehrung über die anfängliche Zahl hinaus während der ersten 5 Stunden zum Ausdruck kommen. Übrig bleibt noch das 3. Serum aus dieser Gruppe, das bei einer Einsaat von 1200 Keimen

überhaupt keine Baktericidie zeigte. Es handelte sich bei der Versuchsperson um einen klinisch gesunden jungen Mann, der angeblich nie eine ernstere Erkrankung durchgemacht hatte.

Fasse ich die Erfahrungen über die Wirkung von Normalserum auf Colibazillen kurz zusammen, so ist festzustellen, daß bei der gewählten Einsaat von 500 bis 1500 Keimen durchschnittlich etwa 60 % der Keime abgetötet wurden. Die baktericide Phase begann meist sofort, spätestens jedoch nach 3 Stunden. Bei der Hälfte aller Normalseren lag das Abtötungsoptimum bei 5 Stunden. Auf das Optimum folgte dann eine der allmählichen Erschöpfung der Baktericidie entsprechende stufenweise Keimvermehrung, die vom Zeitpunkt der völligen Erschöpfung der baktericiden Kräfte ab in hemmungsloses rapides Wachstum ausartete. Die völlige Erschöpfung war nach 24 Stunden frühestens eingetreten (bei 8 Seren); bei 5 anderen war sie um diese Zeit nahezu vollständig. Bei der anderen Hälfte der Seren war das Keimtötungsvermögen bei 24 Stunden noch nicht annähernd erschöpft.

Es folgt die Besprechung der Erfahrungen über Einwirkung von Normalserum auf Staphylokokken und Streptokokken. Bei den 19 Versuchen mit Staphylokokken wurde nie, bei den 13 mit Streptokokken nur einmal und zwar bei sehr geringer Einsaat (38 Keime) eine Abtötung aller eingesäten Keime erreicht. Ein ähnliches Verhalten wie das Beispiel in Tabelle II — kurze Abtötungsphase, dann schnell einsetzende intensive Keimvermehrung, fand ich bei Versuchen mit Staphylokokken nur 8-, mit Streptokokken nur 6mal. Bei den 8 Staphylokokkenversuchen töteten 4 Seren 90 bis 50 %, die 4 übrigen weniger als 25 % der Keime ab. Von den 6 gegen Streptokokken geprüften Seren vernichteten alle 90 bis 40 %. Bei 11 Staphylokokken- und 6 Streptokokkenversuchen fand sich überhaupt keine baktericide Kraft, was aus der schon nach einer Stunde nachweisbaren und steil ansteigenden Keimvermehrung ersichtlich war. Somit ließen fast drei Viertel der geprüften Normalseren gegen Staphylokokken und etwa die Hälfte gegen Streptokokken eine nennenswerte Wirksamkeit vermissen. Es müßte sich denn bei den beiden Kokkenarten in dem genannten Prozentsatz der Fälle um eine ganz kurze baktericide Phase gehandelt haben, die nach einer Stunde schon ihr Optimum überschritten hatte. Damit erwiesen sich aber die Kokken als für Ver-

suche mit den Prüfzeiten von 1, 3, 5, 10 und 24 Stunden bedeutend weniger geeignet als die Colibazillen, und diese Erkenntnis war dann auch der Grund, nach der erwähnten Zahl von Versuchen die weiteren auf Colibazillen zu beschränken. Für das eigentliche Ziel meiner Arbeit, eventuelle Unterschiede in der Baktericidie von Normalseren und Diabetikerseren herauszufinden, mußten die Kokken bei ihrer beschriebenen Eigenart nur geringen Wert besitzen.

b) Vergleich zwischen der Baktericidie eines Normal- und eines Diabetikerserums.

Tabelle II

Serum	N	D	N	D	N	D
Einsaat	1000 Colikeime		1000 Staph.-Keime		1000 Strep.-Keime	
Keimzahl nach 1 Std.	1200	1380	300	380	470	810
nach 3 Std.	1080	1290	250	1980	600	2600
nach 6 Std.	270	700	33600	16800	8400	27000
nach 10 Std.	230	∞	30300	106000	84000	∞
nach 24 Std.	340000	∞	340000	∞	∞	∞

Die Tabelle II ist das Ergebnis eines Versuchs, der in besonders deutlicher Weise die Unterschiede in der Wirksamkeit eines Diabetikerserums und des Serums eines Stoffwechselgesunden vor Augen führt. Bevor ich sie im einzelnen bespreche, will ich einige Angaben über die Versuchspersonen machen, von denen die in Tabelle II mit N und D bezeichneten Seren stammen. Das Normalserum gewann ich von einem 28jährigen gesunden Mann und das Serum D von einer 66jährigen Diabetikerin. Die Pat. litt außer an Diabetes an allgemeiner Arteriosklerose mit Hypertonie und Glaukom. Der Diabetes war bisher nicht behandelt worden. Die Patientin schied die zugeführten Kohlehydratmengen im Urin vollständig wieder aus. Die Acetonprobe im Urin war stark positiv und der Blutzuckernüchternwert 260 mg%.

Wie aus der Tabelle II deutlich ersichtlich ist, zeigt das Diabetikerserum ebenfalls baktericides Vermögen. Bei allen drei Keimarten macht sich die Serumwirkung zu

derselben Zeit wie die des Normalserums bemerkbar. Auch die anfängliche geringe Keimvermehrung im Coliversuch tritt bei der Einwirkung von Diabetikerserum wieder in Erscheinung. Bis zu 6 Stunden ist dann eine geringgradige Abtötung festzustellen, doch schon nach 10 Stunden ist die Baktericidie völlig erschöpft. Der bakterícide Effekt des Diabetikerserums ist also gemessen an der Zahl der abgetöteten Keime geringer und gemessen an der Dauer der baktericiden Phase kürzer als der des Normalserums, und eine frühere und schnellere Keimvermehrung ist die Folge. Ebenso wie im Coliversuch zeigt das Diabetikerserum auch gegen Staphylokokken und Streptokokken geringeres Abtötungsvermögen, indessen ist hier seine bakterícide Wirkung nur bis zu einer Stunde nachweisbar gegenüber der dreistündigen Wirksamkeit des Normalserums. Im Streptokokkenversuch zeigt sich eine keimfeindliche Wirkung des Diabetikerserums sogar nur bis um ein Geringes über den Grad der Wachstumshemmung hinaus, und das Stadium der Keimvermehrung, insbesondere dessen letzte Phase, das ungehemmte Wachstum, tritt früher auf als bei allen andern Zusammenstellungen.

c) Die Serumbaktericidie bei leichtem und schwerem Diabetes mellitus.

Zunächst möchte ich meine Untersuchungen an Seren von 4 leicht an Diabetes erkrankten unbehandelten Versuchspersonen besprechen. Die Patienten waren 33, 54, 56 und 54 Jahre alt und ihre Krankheit hatte bereits 1, ½, 17 und ½ Jahre gedauert. Die beiden ersten dieser Seren zeigten gegen Colibazillen eine deutliche bakterícide Phase mit einer Abtötung von 40 und 70 % der eingesäten Keime. Der bakterícide Effekt bei diesen Seren war somit nicht geringer als der von Normalseren. Auch die Bestimmung von Optimum und Minimum der Abtötung ergab gegenüber den bei Normalseren gefundenen Werten keine Abweichungen, denn bei beiden Diabetikerseren lagen Optimum und Minimum bei 5 bzw. 24 Stunden. Somit war auch der kurvenmäßige Ablauf der Reaktion der gleiche wie beim Normalserum. Ganz anders lag die Sache bei dem dritten Serum; eine Keimabtötung blieb völlig aus, nach 3 Stunden war bereits eine starke Vermehrung eingetreten, die bis zu 6 Stunden sich zu hemmungslosem Wachstum entwickelt hatte. Das 4. Diabetikerserum zeigte ebenfalls eine deutliche, aber nicht so kraß wie beim letzt-

besprochenen in die Erscheinung tretende Verminderung seiner baktericiden Fähigkeit, denn nach 5 Stunden, dem Zeitpunkt des Abtötungsoptimums beim Normalserum, fand ich bei ihm starkes Keimwachstum. Besonders hinweisen möchte ich auf das Ergebnis mit dem dritten Serum dieser Gruppe, das keinerlei baktericide Fähigkeit bewies, weil es von einer Versuchsperson stammte, die seit 17 Jahren an Diabetes mellitus litt, und weil eine nach einer klinischen Behandlung mit Diät und 10 Einheiten Insulin pro Tag wiederholte Untersuchung des Serums genau dasselbe Ergebnis hatte wie die Prüfung des Serums vor der Behandlung.

Mit den Seren 1, 3 und 4 stellte ich auch Versuche gegen Staphylokokken an, die ein einheitliches Bild ergaben. Bei allen drei Seren trat schon in den ersten Stunden hemmungsloses Wachstum auf.

Ich komme zur Besprechung der Versuche mit zwei weiteren leicht an Diabetes erkrankten Personen im Alter von 45 und 56 Jahren. Bei beiden Kranken bestand die Krankheit schon zwei Jahre, und sie waren unzureichend vorbehandelt, so daß zur Zeit der Versuche ihre Stoffwechselstörung nicht völlig kompensiert war. Die Baktericidie der Seren dieser Patienten unterschied sich weder in Stärke noch in kurvenmäßigem Verlauf von der eines Normalserums, seine baktericide Phase war sogar auffallend lang. Dieses Versuchsergebnis scheint im Widerspruch mit der Erfahrung bei dem seit 17 Jahren an Zuckerkrankheit leidenden Patienten zu stehen, wo durch eine kurze klinische Behandlung keinerlei Besserung der Serumbaktericidie erzielt worden war. Diese Discrepanz legt die Vermutung nahe, daß doch die durch viele Monate hindurch mit Diät und Synthalin vorgenommene Behandlung bei diesen beiden noch nicht zu lange bestehenden Diabetesfällen trotz des noch nicht völlig erreichten Stoffwechselgleichgewichts die Ursache für die Hebung der sich in der Stärke der Serumbaktericidie offenbarenden Abwehrkräfte des Organismus war, während in jenem andern Fall die kurze klinische Behandlung die durch das überlange Bestehen des Diabetes bewirkte Dauerschädigung des Abwehrapparates nicht ausgleichen konnte. Diese Theorie wird durch Beobachtungen bei Versuchen mit den Seren zweier weiterer leichtkranker Diabetiker gestützt. Diese standen im Alter von 43 und 63 Jahren, waren noch nicht lange krank und befanden sich zur Zeit

der Versuche seit mehreren Monaten im Stoffwechselgleichgewicht, zu dessen Aufrechterhaltung der jüngere von beiden täglich 10 Einheiten Insulin benötigte. Beider Seren waren hochwirksam gegen Colibazillen und gaben dem baktericiden Effekt eines Normalserums in nichts nach.

Ich gehe nun zu den Versuchen mit Seren von Schwerzuckerkranken über und bespreche die Ergebnisse bei drei Patienten, die im ausgebildeten Koma diabeticum in die Klinik eingeliefert wurden. Es waren junge, seit 1 bis 2 Jahren kranke Menschen; Komplikationen der Zuckerkrankheit waren an ihnen nicht nachweisbar. Die Blutentnahmen wurden außer in Fall 3 vor der ersten Insulininjektion vorgenommen. Die Tabelle III zeigt das Ergebnis des Versuchs mit dem ersten der drei Fälle. Es ist daraus ohne Weiteres ersichtlich, daß von einer Keimabtötung bei diesem Serum nicht die Rede sein kann, lediglich eine geringe Wachstumshinderung kann man daraus schließen, daß nach 10 Stunden noch kein Stadium hemmungsloser Vermehrung eingetreten war.

Tabelle III

Pat. L. Koma diabeticum. Einsaat: 600 Colikeime.

Wachstum nach 1 Std.	800 Kolonien	
„ „ 3 „	8090 „	
„ „ 5 „	28560 „	
„ „ 10 „	35280 „	
„ „ 24 „	∞ „	
„ „ 48 „	∞ „	

Bei den zwei anderen Komafällen fand sich eine deutliche Baktericidie. Von den eingesäten Keimen wurden im ersten dieser beiden Fälle 70 %, im zweiten 50 % Keime abgetötet. Der Unterschied von einem hochwirksamen Normalserum zeigte sich hier wieder darin, daß die anfänglich kräftige Bakteridie überaus schnell erschöpft war, denn in beiden Seren hatten sich schon nach 10 Stunden unzählbar viele Keime entwickelt. Mit beiden Patienten wurde nach einer etwa 3wöchigen kombinierten Diätinsulinkur der Versuch wiederholt. Das Ergebnis war bei beiden gleich: Stärke und Dauer der baktericiden Phase waren erheblich angestiegen. Eine Gegenüberstellung der

Werte des ersten dieser beiden Fälle im Koma und nach der Behandlung bringt die Tabelle IV.

Tabelle IV

Zeitpunkt	Einsaat Colikeime	Keimzahl nach Stunden 3	5	10	24
Koma diabeticum	670	370	4000	∞	∞
Nach 3wöchiger Behandlung	800	700	200	700	∞

Es folgen in der Besprechung 6 Fälle von schwerem völlig oder seit langer Zeit unbehandelten Diabetes mellitus. Bei 3 Seren dieser Patienten ergab sich das schon mehrfach gesehene Bild einer zwar in den ersten Stunden (1, 3, 6) leidlich hohen Abtötungsfähigkeit von 50, 20 und 30 % der Colikeime, aber einer sehr schnell eintretenden Erschöpfung der baktericiden Kraft mit der daraus resultierenden frühzeitig einsetzenden hemmungslosen Keimvermehrung. Bei den Seren der drei übrigen Patienten dieser Gruppe fand ich eine stärkere keimfeindliche Wirkung, die auch länger anhielt. Zwar hatten diese Kranken nie eine Diät eingehalten, doch stellte es sich heraus, daß sie alle gelegentlich und unregelmäßig mit Insulin behandelt worden waren.

Die Erfahrung, daß Patienten, die einige Zeit mit Insulin behandelt worden waren, wenn auch nicht mit ausreichenden Dosen, eine gute und verhältnismäßig ausdauernde Serumbaktericide aufwiesen, bestätigte sich wieder an 3 von 4 Seren der nächsten Gruppe. Der Stoffwechsel dieser Patienten war auf die oben beschriebene Weise leidlich gut ausbalanciert, und ihr Serum tötete die eingesäten Colikeime fast vollständig ab. Ein Versuch aus dieser Gruppe ist in Tabelle V näher dargelegt.

Tabelle V

Einsaat Colikeime	Keimzahl nach Stunden 1	3	5	10	24
1500	1300	2500	70	400	500

Bei diesem Versuch ist die besonders lange anhaltende Serumwirkung auffällig. Das 4. Serum aus dieser Gruppe war schwach baktericid und in seiner Wirkung schnell erschöpflich. Es stammte von einem kachektischen Patienten, der außer an Diabetes mellitus noch an einer offenen Lungentuberkulose litt.

Als letzte Gruppe in der Kategorie der Fälle von schwerem Diabetes bespreche ich 5 Patienten, deren Kohlehydrathaushalt durch Behandlung mit Diät und Insulingaben laufend und vollkommen im Gleichgewicht gehalten wurde. In ihrem Urin waren Zucker und Acetonkörper nicht nachweisbar, ihr Blutzuckernüchternwert bewegte sich an der oberen Grenze des Normalen oder war leicht erhöht. Die Ergebnisse der mit diesen Patienten angestellten Versuche sind in Tabelle VI dargelegt. Keines dieser 5 Seren zeigte eine der eines Normalserums ebenbürtige Baktericidie. Eine Abtötung war bei 3 der

Tabelle VI

Nr.	Alter des Patienten	Krankheitsdauer	Behandlung	Baktericides Verhalten des Serums
1.	36 J.	6 J.	Strenges antidiabetisches Regime mit 200 g Brot, 90 E Insulin p. d.	Abtötung der Einsaat um 90% mit Maximum nach 5 Std., schnelle Erschöpflichkeit, Keimzahl nach 10 Std. unzählbar
2.	51 J.	5 J.	Freier kohlehydratreicher Kostplan, 50 E Insulin p. d.	Abtötung der Einsaat um 75% mit Maximum nach 5 Std., stärkere Vermehrung als im Normalserum, Keimzahl nach 12 Std. unzählbar
3.	20 J.	3 J.	Strenges, antidiabetisches Regime mit 100 g Brot, abwechselnd 3 Wochen 20 E Insulin p. d. und 8 Tage Synthalin B	Abtötung der Einsaat um 40% mit Maximum nach 5 Stunden, Hemmung der Keimvermehrung bis zu 24 Stunden
4.	60 J.	Diabetes erst 1932 festgestellt	Strenges antidiabetisches Regime mit 100 g Brot, 60 bis 90 E Insulin p. d.	Keine Abtötung, wohl Hemmung der Keimvermehrung bis zu 24 Stunden
5.	29 J.	5 J.	Strenges antidiabetisches Regime mit 200 g Brot und 200 g Kartoffeln, 90 E Insulin p. d.	Keine Abtötung, stufenmäßiges Wachstum, Keimzahl nach 24 Stunden unzählbar

Seren festzustellen, bei zweien war sie sogar sehr stark (90—75 %). Aber gerade bei diesen beiden erschöpfte sich die Kraft überaus schnell, so daß die Keimzahl schon bei 10 bzw. 12 Stunden unzählbar geworden war. Das dritte Serum tötete nur etwa 40 % ab, hemmte aber die Vermehrung der Keime deutlich bis zu 24 Stunden. Die beiden letzten Seren bewiesen keine bis zur Verminderung der Einsaat reichende keimfeindliche Kraft, hemmten aber beide das Keimwachstum soweit, daß die Keimzahl erst in der 24-Stunden-Probe unzählbar wurde. Eine gewisse keimfeindliche Kraft kam somit auch diesen beiden Seren zu, und die Tatsache, daß also alle 5 Seren dieser schwerkranken Diabetiker im Kampfe gegen die Bakterien nicht ganz versagten, bestätigt wieder meine Erfahrung mit eine Zeit lang sachgemäß, insbesondere mit Insulin, behandelten Diabetikern, deren Krankheit noch nicht allzulange bestand. Sehr wahrscheinlich kommt es hier nicht so sehr auf die Länge des Bestehens der Krankheit an sich, als vielmehr auf die Dauer des Bestehens einer, wenn auch geringen Dekompensation des Kohlehydratstoffwechsels an.

Bei sämtlichen bisher geschilderten Versuchen mit Seren dieser Kategorie hatten Colibazillen als Testbakterien gedient. Es bleibt noch übrig, die mit denselben Seren gegen Staphylokokken und Streptokokken angestellten Versuche zu würdigen. Von den 16 Seren schwerkranker Diabetiker, die gegen Staphylokokken geprüft wurden, boten 11 eine bis zu drei Stunden anhaltende Hemmung der Keimvermehrung oder auch eine sehr geringgradige Abtötung dar. Auch bei diesen zu einem geringen Grade baktericiden und wachstumshemmenden Seren war eine schnelle Erschöpfung zu beobachten, so daß das Stadium des hemmungslosen Wachstums stets bei 10 Stunden bereits erreicht war. Die übrigen 5 mit Staphylokokken beimpften Seren wiesen keinerlei keimfeindliche Kraft auf. Die 9 Versuche mit den Seren der Schwerzuckerkranken und Streptokokken vermittelten genau dasselbe Bild wie die Versuche mit Staphylokokken, nur daß hier der Anteil der noch eine geringe bakteriside Kraft aufweisenden Seren etwas höher war als bei den Staphylokokkenversuchen (8 von 9 gegen 11 von 16).

Prinzipielle Unterschiede in der Wirkung des Diabetikerserums auf Colibazillen einerseits und die beiden Kokkenarten andererseits sind also nicht hervorgetreten. Ein

gradueller Unterschied lediglich zeigte sich in der Tatsache, daß die den meisten Diabetikerseren noch innewohnende geringe Baktericidie bei den empfindlicheren Bazillen deutlicher zutage treten konnte als bei den resistenteren Kokken, und daß die Kurve der baktericiden Phase bei diesen noch steiler abfiel als bei jenen. Genau dieselben Verhältnisse hatte ich ja beim Vergleich der Wirkung von Normalserum auf Colibazillen einerseits und auf die Kokkenarten andrerseits schon festgestellt und betont.

Die schon erwähnten, zur Kontrolle des aktiven Serums angestellten Versuche mit durch Erhitzen inaktiviertem Serum zeigten stets das gleiche Bild. In inaktiviertes Serum eingesäte Keime zeigten ein gleichmäßiges stufenweises Wachstum, das anfangs gering gehemmt zu sein schien, dann jedoch bald die Grenze der Zählbarkeit überschritt. Eine baktericide Phase trat dabei niemals in Erscheinung.

d) Die Baktericidie mit Traubenzucker versetzten Normalserums.

Ich komme zur Besprechung der letzten meiner Versuche. Um ähnlich wie bei den im Abschnitt über bisherige einschlägige Arbeiten erwähnten Versuchen von Handmann den alleinigen Einfluß von höherem Gehalt an Traubenzucker auf die Serumbaktericidie studieren zu können, setzte ich zu Normalserum Traubenzucker bis zu einem Gehalt von 134 bis 1300 mg% hinzu. Eine dieser Versuchsreihen veranschaulicht die Tabelle VII.

Tabelle VII

Normalserum Traubenzucker Einsaat: 1000 Colikeime

Keimzahl nach Std.	Traubenzuckergehalt in mg% 100	580	700	
1	1300	1400	870	
2	2000	2100	1500	
3	1000	1860	1000	
5	770	350	1800	
10	1700	940	2300	
24	3200	15120	84000	

Aus diesen Versuchen gewann ich den Eindruck — zu sicheren Schlüssen reichte die Beweiskraft der Ergebnisse nicht aus —, daß sich bei sehr hohem Gehalt an Traubenzucker die Serumbaktericidie etwas verringert, das Optimum etwas früher liegt und eine etwas schnellere Erschöpflichkeit zu höheren Keimzahlen der 24-Stunden-Probe führt, als sie die eines Normalserums ohne Traubenzuckerzusatz aufzuweisen pflegt. Dieser Eindruck basiert jedoch nur auf den mit Colibazillen angestellten Versuchen; prüfte ich Normalserum mit Traubenzuckerzusatz gegen Staphylokokken und Streptokokken, waren keine Unterschiede gegenüber dem Kontrollversuch mit demselben Serum ohne Zuckerzusatz festzustellen.

4. Zusammenfassung der Ergebnisse mit Diabetikerseren

Stelle ich die in den Versuchen mit Diabetikerseren gewonnenen Ergebnisse kurz zusammen, so ist folgendes festzustellen: Von den acht Seren leichtkranker Diabetiker verhielten sich sechs bezüglich Stärke und Dauer der Keimvernichtung wie Normalserum. Ein Serum dieser Kategorie wies geringe Baktericidie und schnelle Erschöpflichkeit und das letzte gar keine Baktericidie und kaum nennenswerte Wachstumshemmung auf. Von den Seren schwer an Diabetes Erkrankter zeigten nur 6 Seren eine der des Normalserums annähernd gleichwertige Abtötungskraft, während alle andern 12 sich erheblich in ihrer Wirkung vom Normalserum unterschieden. 7 Seren zeigten eine Phase ziemlich starker Baktericidie, aber eine überaus schnelle Erschöpflichkeit. 2 Seren waren gering baktericid, das eine davon auch sehr schnell erschöpft, während das andere noch eine längere Phase der Wachstumshemmung aufwies. Die letzten 2 Seren töteten überhaupt keine Keime ab; das eine davon ließ auch jede Wachstumshemmung vermissen, beim zweiten hingegen erfolgte bis 24 Stunden eine geringe Hemmung des Keimwachstums.

Mit Ausnahme von sechs Fällen waren sämtliche Patienten, deren Serum eine geringere keimfeindliche Kraft zeigte als Normalserum, zur Zeit der Blutentnahme unbehandelt, bei allen mit Insulin behandelten aber außer den genannten 6 war die Baktericidie des Serums der von Normalserum gleichwertig. Bei den sechs Ausnahmen handelt es sich einmal um den gleichzeitig an

offener Lungentuberkulose erkrankten Diabetiker und bei allen andern fünf um Patienten, die schon 3 bis 17 Jahre an Diabetes litten.

5. Gedanken über die Ursachen der bei Diabetes verringerten Serumbaktericidie.

Über die Herkunft und die Natur der Baktericidine wissen wir bis jetzt wenig. Paul Ehrlich glaubte bereits, daß die normalen Schutzstoffe denselben Entstehungsgesetzen folgten, die für die künstlich erzeugten antitoxischen und baktericiden Substanzen gelten. Aus neueren Arbeiten (Pfannenstiel) möchte ich erwähnen, daß die baktericide Serumwirkung als ein physikalisch-chemisches Zusammenwirken einer Vielheit von kolloidalen Eiweiß- und Lipoidsubstanzen aufgefaßt wird. Es wird ferner angenommen, daß diese Vorgänge auch Vorstufen für die spezifische Immunisierung seien.

Die Tatsache, daß die geringere Baktericidie und besonders ihre schnellere Erschöpflichkeit vorwiegend bei den schwer an Diabetes mellitus Erkrankten, weniger dagegen bei den leicht Zuckerkranken festzustellen ist, legt den Gedanken an eine Proportionalität von Grad der Stoffwechselstörung und Abschwächung der keimtötenden Serumkraft nahe. Eine starke Stütze für diese Annahme ist die zweite bei meinen Versuchen gewonnene Erfahrung, daß es für die Stärke und Ausdauer der Serumbaktericidie von ausschlaggebender Bedeutung ist, ob der Diabetiker sich zur Zeit des Versuches durch Insulinbehandlung im Zustand der Stoffwechselkompensation befand, ob er überhaupt schon mit Insulin, wenn auch vorübergehend und unzureichend, behandelt war oder ob noch keinerlei Behandlung stattgefunden hatte. Wenn also die Schwere des Diabetes direkten Einfluß auf die Kraft des Serums hat, so erscheint die Vermutung, daß den Cardinalsymptomen des Diabetes mellitus, der Acidose und der Hyperglykaemie hierbei eine besondere Bedeutung zukommt, berechtigt. Man glaubte schon früher in der Abnahme der Blutalkalescenz einen Grund für die schlechtere Serumbaktericidie gefunden zu haben. Nun ist aber selbst bei starker Acidose die aktuelle Reaktion des Blutes unverändert, wenn auch eine Abnahme der Alkalireserve nachweisbar ist. Handmann sieht es als sehr wenig wahrscheinlich an, daß als Ursache für die verminderte Baktericidie des Diabetikerserums Änderungen der titrierbaren Alkalescenz

in Frage kommen. Er weist darauf hin, daß bei Uraemie oft eine Abnahme der Alkalescenz vorkommt, ohne daß eine geringere Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen zum klinischen Bilde der Uraemie gehört. Kestermann und ich konnten aber bei drei Seren von Nephritikern, die sich im Terminalstadium der Krankheit befanden, eine deutliche Abschwächung der Baktericidie feststellen. Aus diesem Grunde möchte ich eine Abnahme der Alkalireserve als Grund für ein vermindertes Keimabtötungsvermögen oder zum mindesten als Mit-Ursache nicht ablehnen.

Weiter erhebt sich die Frage, ob sich ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Höhe der Hyperglykaemie und Baktericidieverminderung annehmen läßt. Eine gewisse Proportionalität zwischen diesen Faktoren, besonders bei völlig dekompensiertem Kohlehydratstoffwechsel, habe ich ja schon betont. Um dieser Frage näher zu kommen, habe ich die geschilderten Versuche mit Normalserum, dem Traubenzucker beigemengt wurde, angestellt. Sichere Schlüsse ließen sich, wie gesagt, aus den Versuchen nicht gewinnen, doch sprach die Wahrscheinlichkeit dafür, daß sehr hohem Zuckerzusatz ein Einfluß auf die Serumbaktericidie zukam. Handmann erbrachte in gleichartigen Versuchen den Nachweis, daß die Serumbaktericidie für Staphylokokken in vitro erst bei sehr großen Zuckerzusätzen von 10—20 % geschädigt wird. Bei der stärkeren Wirkung der Baktericidine gegen Colibazillen, die alle Abstufungen der Wachstumshemmung und schließlich den Tod ohne und mit Lyse der eingesäten Keime erreichen kann (H. Schmidt), wäre es wohl doch angängig, in dem schnelleren Schwinden der Serumbaktericidie bei sehr hohem Zuckerzusatz einen Anhaltspunkt für die Schädigung der keimfeindlichen Serumkraft bereits bei den im diabetischen Organismus vorkommenden Zuckerprozenten zu sehen. Die tierexperimentellen Untersuchungen Pfannenstiels über die Wirkung von Traubenzuckerinjektionen bei Kaninchen, die ich in dem Abschnitt über bisherige Arbeiten über das Thema schon erwähnt habe, sprechen auch in diesem Sinne.

Nach diesen Ausführungen könnte also sowohl die Acidose wie auch die Hyperglykaemie als Ursache oder Mit-Ursache für die Herabsetzung der Serumbaktericidie in Frage kommen.

Kurze Zusammenfassung der bei der Arbeit gewonnenen Erkenntnisse

1. Das menschliche Normalserum vermag eingesäte Colibazillen, Staphylokokken und Streptokokken ganz oder teilweise abzutöten und die übrigbleibenden Keime bis über 24 Stunden lang in ihrer Vermehrung zu hemmen. Diese Wirkung des Serums ist auf Colibazillen stärker als auf die Kokken.

2. In Fällen von geringgradigem und noch nicht lange bestehendem Diabetes hat das Diabetikerserum annähernd die gleiche keimfeindliche Kraft wie Normalserum. In seltenen Fällen ist sie etwas schneller erschöpflich.

3. Leidet ein Diabetiker noch an einer andern zehrenden Krankheit, ist der Diabetes hochgradig oder besteht er schon mehrere Jahre und ist er noch unbehandelt, so ist die Serumbaktericidie meist herabgesetzt oder ganz aufgehoben, stets aber ist sie, wenn noch vorhanden, sehr schnell erschöpflich. Diese Unterschiede gegenüber Normalserum sind in Versuchen mit Colibazillen nicht so groß, wie in Versuchen mit den beiden Kokkenarten.

4. Durch sachgemäße Behandlung, insbesondere mit Insulin, wird bei allen noch nicht lange erkrankten Diabetikern die baktericide Kraft des Serums gehoben und dem Normalserum wieder gleichgestellt. Selbst bei unzureichender oder schon mehrere Monate zurückliegender Insulinbehandlung lassen sich bei sonst gleichliegenden Fällen stets höhere Serumkräfte als bei Unbehandelten feststellen.

Ist dagegen der Diabetes schon mehrere Jahre alt, vermag eine auch längere Zeit durchgeführte Behandlung und Kompensation des Kohlehydratstoffwechsels eine Hebung der Serumbaktericidie zur Norm nicht mehr zu bewirken.

5. Es erscheint berechtigt, zwischen den Kardinalsymptomen des Diabetes mellitus, der Acidose und der Hyperglykaemie einerseits, und der Verminderung der keimfeindlichen Serumkraft andrerseits, einen ursächlichen Zusammenhang und — bei in Bezug auf Alter der Krankheit gleichliegenden Fällen — eine Proportionalität anzunehmen.

Zum Schlusse meiner Ausführungen danke ich Herrn Professor Schwenkenbecher für die Überweisung der Arbeit und die Übernahme des Referats sowie Herrn Dr. Kestermann für freundliche Beratung.

Literaturverzeichnis

1. E. Bauer: Biochem. z. Bd. 138.
2. G. Bayer und O. Form: Dt. Med. Wo.-Schr. 1926 Nr. 32.
3. E. v. Bering: Zbl. f. klin. Med. 1888 Nr. 38.
4. H. Buchner: Zbl. f. Bakt. Abt. I Bd. 12.
5. H. Buchner: Münchn. Med. Wo. 1900 Nr. 9.
6. Bujwid: Zbl. f. Bakt. Bd. 4 Nr. 19.
7. Canalis und Morpurgo: Labor. d. Direz. d. San. publ. d. Regno d'Ital. Rom 1890.
8. Da Costa: Americ. Journ. of the Med. Science 1907 Juliheft.
9. E. G. Dresel und W. Keller: Z. f. Hygiene Bd. 97.
10. E. G. Dresel und H. Freund: Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 91.
11. E. G. Dresel: Z. f. Hygiene Bd. 102.
12. Emmerich und Löw: Z. f. Hygiene Bd. 31.
13. Fermi und Salsano: B. Zbl. f. Bakt. Bd. 12, 1892.
14. A. Ferrada: Berl. klin. Wo. 1907 Nr. 13.
15. H. C. Fetzer: Zbl. f. Bakt. Bd. 107.
16. Finkh: Zbl. f. Bakt. Abt. 1 Bd. 28.
17. A. Fischer: Z. f. Hygiene Bd. 35.
18. J. v. Fodor: Zbl. f. Bakt. Abt. I Bd. 7.
19. F. Chr. Geller: Arch. f. Gyn. Bd. 134.
20. M. Gruber und K. Futaki: Dt. Med. Wo. 1907 Nr. 39.
21. Hahn: Natürl. Immunisierung. Hbd. d. pathogen. Mikroorg. v. Kolle-Wassermann. Jena 1904.
22. E. Handmann: Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 92, 1928.
23. F. C. Hilgenberg: Zbl. f. Gyn. und. geb. Hlf. Bd. 92, 1928.
24. F. C. Hilgenberg und W. Pfannenstiel: Arch. f. Gyn. Bd. 141, 1930.
25. E. Hedinger: Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 74.
26. A. Hegeler: Z. f. Hygiene, Bd. 37.
27. A. Hegeler: Arch. f. Hygiene, Bd. 40.

28. Horiuchi: Z. f. d. ges. exp. Med. Bd. 44.
29. Kionka: Zbl. f. Bakt. 1891, Bd. 12.
30. M. Knorr: Baktericide und bakteriolytische Stoffe des Blutes. Hdb. d. path. Mikroorg. v. Kolle-Kraus-Uhlenhuth, Bd. II, 2. T.
31. A. Krogh: Klin. Wo. 1927 Nr. 16.
32. A. Krogh: Klin. Wo. 1927 Nr. 17.
33. C. Lange: Klin. Wo. 1922 Nr. 21.
34. C. Lange: Klin. Wo. 1922 Nr. 22.
35. Langer und Kyrlund: Z. f. Kdhlkd. Bd. 27.
36. A. Laqueur: Dt. med. Wo. 1901 Nr. 43.
37. H. Leo: Z. f. Hygiene und Infektkrkht. Bd. 7.
38. E. Löwenstein: D. Arch. f. klin. Med. Bd. 76.
39. G. Meißner: Zbl. f. Bakt. I. Origin. Bd. 106.
40. S. J. Meltzer und C. Norris: Journ. of Exp. Med. Vol. V. 1931.
41. E. F. Müller: Z. f. Hyg. Bd. 97.
42. E. F. Müller: Z. f. Bakt. und Infkrht. Bd. 28.
43. Neisser und Döring: Bln. Kl. W. 1901 Bd. 22.
44. F. Nissen: Z. f. Hygiene Bd. 6 1881.
45. G. Nuttal: Z. f. Hyg. Bd. 4, 1888.
46. Pfalz: Klin. Wo. Nr. 36, 1930.
47. W. Pfannenstiel: Z. f. Imm. Bd. 56, 1928.
48. W. Pfannenstiel: Z. f. Imm. Bd. 52, 1927.
49. W. Pfannenstiel und E. Eichhoff: Zbl. f. Bakt., I. Origin. Bd. 106, 1928.
50. W. Pfannenstiel: Z. f. Imm. Bd. 56, 1928.
51. W. Pfannenstiel: Z. f. d. ges. exp. Med. Bd. 77 1931.
52. W. Pfannenstiel: Z. f. d. ges. exp. Med. Bd. 71 1930.
53. A. Petterson: Z. f. Imm. Bd. 48.
54. C. Praußnitz und G. Meißner: Zbl. f. Bakt. I. Orig. Bd. 94.
55. C. Praußnitz und G. Meißner: Zbl. f. Bakt. I. Orig. Bd. 97.
56. Preiß: M. M. W. 1891 Nr. 24.

57. H. Rastaedt: Z. f. Imm. Bd. 13.
58. H. Sachs und K. v. Oettingen: M. M. W. 1921 Nr. 12.
59. K. Samson: Z. f. d. ges. Med., 1926, Bd. 49.
60. P. Saxl und F. Donath: Kl. Wo. 1927, S. 1273.
61. H. Schmidt: Fortschr. d. Serol. Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig 1933.
62. G. Seiffert: Zbl. f. Bakt. Abt. I, Bd. 55.
63. Strubel: M. Kl. 1912 Nr. 35.
64. Sulima: Zbl. f. Bakt. Abt. I, Bd. 48.
65. A. Schütze: Dt. M. W. 1900 Nr. 26.
66. J. E. Sweet: Zbl. f. Bakt., I. Abt. Orig. Bd. 34.
67. A. v. Székely und A. Szana: Zbl. f. Bakt. Bd. 12.
68. R. Trommsdorff: Arch. f. Hygiene Bd. 59.
69. R. Trommsdorff: Zbl. f. Bakt. Bd. 32, 1902.
70. P. Wels: Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 209, 1925.
71. Wolff: Zbl. f. Imm. Bd. 50, 1927.

Lebenslauf

Am 19. November 1906 wurde ich als Sohn des Ludwig Knolle und seiner Ehefrau Annie geborenen Schmidt zu Paderborn geboren. Von Ostern 1913 bis Ostern 1916 besuchte ich die Vorschule, von Ostern 1916 bis Ostern 1920 das humanistische Gymnasium Theodorianum zu Paderborn und von Ostern 1920 bis März 1925 das Kaiser Wilhelms-Gymnasium zu Hannover. Nach der dort abgelegten Reifeprüfung diente ich bis Herbst 1926 in der Wehrmacht und begann mit dem Wintersemester 1926 auf 1927 an der Universität Marburg das medizinische Studium. Nach den ersten sechs in Marburg verbrachten Semestern bestand ich im August 1929 die ärztliche Vorprüfung mit „gut". Während des Wintersemesters 1929 auf 1930 und des Sommersemesters 1930 studierte ich an der Universität Bonn. Zum Wintersemester 1930 auf 1931 kehrte ich nach Marburg zurück und vollendete dort mein Studium. Die ärztliche Prüfung bestand ich im Sommer 1932 mit „gut". Während der ersten 8 Monate meiner Medizinalpraktikantenzeit, vom 1. August 1932 bis 31. März 1933, war ich an der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg tätig. Mit dem 1. 4. 1933 trat ich wieder in die Wehrmacht (Marine) ein, wurde zum Unterarzt befördert und arbeitete die restlichen 4 Monate der Praktikantenzeit auf der chirurgischen Abteilung des Marinelazaretts zu Wilhelmshaven. Nach Erlangung der Approbation wurde ich zum Assistenzarzt und später zum Oberassistenzarzt befördert.

Meine akademischen Lehrer waren:

In Marburg: Arndt, von Auwers, Baur, Boeminghaus, Claussen, Dittler, Eimer, Freudenberg, Göppert, Grüneisen, Grüter, Hildebrand, Jakobshagen, Jaeck, Klapp, Kehrer, Klewitz, Korschelt, Kretschmer, Kutscher, Nauck, Naujoks, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Senftleben, Strecker, Uffenorde, Versé, Wiedhopf.

In Bonn: Ceelen, von Franqué, Haupt, Jacobi, Müller, Hess, Prym, von Redwitz, Slauck.